1932
Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle.
(Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.)

Einfluß des Jodions auf die Gefäße des Warmblüters.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der vereinigten
Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

HEINZ ORTH
Zahnarzt.

HALLE (SAALE)
Buchdruckerei C. F. Rode & Sohn
1932.

Referent: Prof. Dr. M. Kochmann
Correferent: Prof. Dr. Brugsch

Das Jod hat in der Therapie mannigfaltige und zum Teil erfolgreiche Verwendungen erfahren, die ein nachhaltiges Studium seiner pharmakologischen Wirkungen wachriefen. Trotz zahlreicher Arbeiten waren diese tierexperimentellen Untersuchungen, abgesehen von denen über die Beeinflussung arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäße nach Arbeiten von Loeb, sowie Seel, aber nicht sehr erfolgreich.

Erst Arbeiten von Guggenheimer und Fisher[1]) berichten in neuester Zeit über Resultate. Sie fanden bei ihren an Warmblütern unternommenen Versuchen, daß das Natriumjodid schon in sehr kleinen Konzentrationen imstande ist, eine Erweiterung der Gefäße hervorzurufen, und zwar sprachen sowohl die peripheren Gefäße des isolierten Katzenbeines wie die Coronargefäße des isolierten Katzenherzens an. Außerdem konnten sie am ganzen Tier eine Blutdrucksenkung nachweisen. Sie stellten fest, daß hohe Konzentrationen nicht wirksam waren. Die Wirkung begann bei einer Jodkonzentration von etwa 1:100000 in der Durchströmungsflüssigkeit. Bei weiterer Verdünnung der Jodnatriumlösung steigerte sich der vasodilatatorische Effekt. Das Optimum der Wirkung war bei 1:1,5 Millionen.

Nachprüfungen von verschiedener Seite, wie Freund und König [2]), Manke [3]) und Ostermann [4]) und zuletzt auch Barkan und Prikk [5]) konnten die Befunde von Guggenheimer und Fisher aber nicht bestätigen. Freund und König fanden keine Erweiterung der Kranzgefäße am Meerschweinchenherzen und konnten auch keine Blutdrucksenkung feststellen. Ebensowenig decken sich Manke's und Ostermann's Ergebnisse mit denen Guggenheimer's und Fisher's. Auch die Versuche von Barkan und Prikk am isolierten Kaninchenohr konnten die Befunde Guggenheimers nicht bestätigen.

Die Frage kann somit noch keineswegs als entschieden gelten, und aus diesem Grunde wurden von Kochmann [6]) weitere

[1]) Siehe Literaturverzeichnis

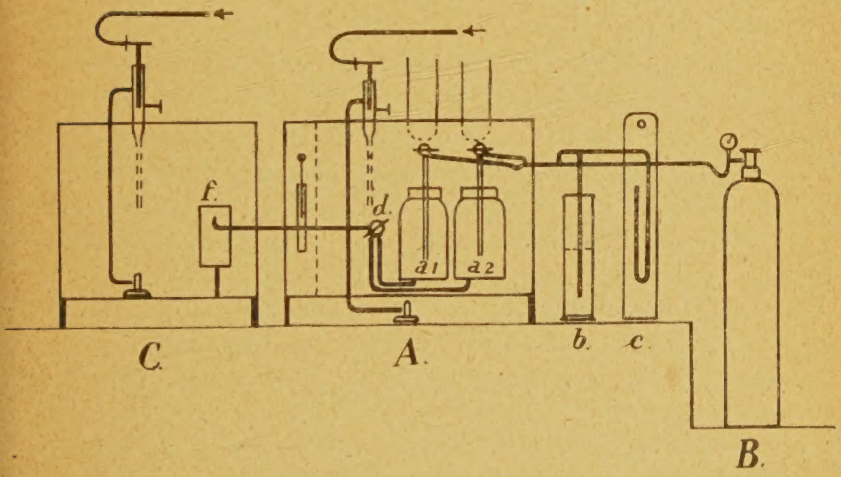
Versuche angestellt, bei denen auch das Kaltblütergefäß in den Kreis der Untersuchungen einbezogen wurde. In der Tat zeigte es sich bei diesen Versuchen, daß NaJ-Lösungen imstande sind, die Froschgefäße zu erweitern. Im Gegensatz zu Guggenheimer's Befunden am Warmblüter erwiesen sich dabei allerdings andere und zwar hohe Konzentrationen als wirksam. NaJ-Lösungen von 1 : 60 bis 1 : 1000 waren wirksam, dagegen NaJ-Lösungen unter 1:1000 und bis 1:6000000 hatten keine Wirkung auf das Läwen-Trendelenburgsche Präparat erkennen lassen. Im weiteren Verlauf dieser in den ausgehenden Sommermonaten unternommenen Versuche ergab sich jedoch eine Schwierigkeit insofern, als mit fortschreitender Jahreszeit die Reaktion der Versuchsfrösche immer geringer wurde, um im November ganz zum Stillstand zu kommen. Aus diesem Grunde wurden, um die Versuche sicherzustellen, die Ergebnisse von Liebe [7]), im hiesigen Institut in den gleichen Monaten dieses Jahres nochmals wiederholt.

Dabei konnte Liebe die ersten Versuche Kochmann's im allgemeinen bestätigen. Bei späteren Versuchen in der zweiten Hälfte des Oktober war die Wirkung nicht mehr zu erzielen. Dagegen konnte Liebe feststellen, daß die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins bis zu einem gewissen Grade durch hohe Jodkonzentrationen gehemmt wird.

Nachdem es so geglückt war, am Kaltblüter eine Jodreaktion im Sinne Guggenheimer's auszulösen, lag es nahe, die Versuche auch am Warmblüter wieder aufzunehmen, mit dem Ziel, durch verbesserte Methodik auch hier die Bedingungen zu schaffen, die eine sichere Jodwirkung augenfällig darstellen konnten. Um nun den physiologischen Bedingungen des Warmblüters möglichst nahezukommen, wurde für eine gleichmäßige Temperatur von 37° gesorgt, eine Bedingung, die bei den genannten Voruntersuchern nicht eingehalten worden ist. Außerdem wurde auf eine genügende Sauerstoffzufuhr Bedacht genommen, was, soweit bekannt, bisher unterlassen worden ist. Diesen Voraussetzungen ist, auf Anregung von Herrn Professor Dr. Kochmann, bei der nachfolgenden Arbeit Rechnung getragen worden, über deren Ergebnis ich im folgenden kurz berichten möchte.

Methodik.

Obwohl ein merkbarer Einfluß der Temperatur und der Sauerstoffzufuhr auf die Reaktion der Gefäße des Warmblüterpräparates bisher nicht festgestellt werden konnte (Kochmann und Catel) [8]), so war es doch nicht ausgeschlossen, daß diese Faktoren eine Rolle bei der Jodwirkung spielen konnten. Aus diesem Grunde wurde folgende Versuchsanordnung getroffen:



Der benutzte Durchströmungsapparat (A) entsprach im Prinzip dem Langendorfschen Durchblutungsapparat. Zwei Mariottesche Flaschen (a 1 und a 2) stehen hierin nebeneinander im Wasserbad, das durch Flamme und Thermoregulator auf der konstanten Wassertemperatur von 37° gehalten wird. Die beiden Flaschen sind an eine Sauerstoffbombe (B) angeschlossen, die dazu dient, daß die benutzte Ringerlösung oder Natriumjodidlösung dauernd mit Sauerstoff durchlüftet wird. Zwischen Sauerstoffbombe und den Mariotteschen Flaschen ist ein Manometer (c) und ein Ueberdruckventil (b) in Gestalt eines einfachen T-Stückes eingebaut, das bis zu einer gewissen Tiefe in Wasser eintaucht und damit vor Ueberschreitung eines bestimmten Höchst-

druckes schützt und für einen gleichmäßigen Druck sorgt. Die Ausflußleitungen beider Flaschen laufen zusammen zu einer gemeinsamen nach dem Präparat hinführenden Schlauchleitung derart, daß an der Uebergangsstelle ein Zweiweghahn (d) jeweils entweder die Ringerlösung oder die zu prüfende Natriumjodidlösung auf das Präparat umzuschalten gestattet. Die Schlauchleitung führt nun in einen durch ein Schiebefenster verschließbaren Kasten (C), der mit Hilfe eines Thermoregulators auf der konstanten Höhe von 37° gehalten wird, und endigt in einer für das Tierpräparat bestimmten Kanüle (f).

Als Gefäßpräparat dient das von Kochmann und Catel empfohlene Meerschweinchenpräparat, das nunmehr in folgender Anordnung zur Verwendung kommt:

Die Tiere wurden durch Eröffnung der Carotis entblutet. Das tote Meerschweinchen wurde dann ohne weitere Befestigung auf ein Holzbrett, das an ein Stativ befestigt war, gelegt. Daraufhin wurde die Bauchhöhle durch einen Medianschnitt eröffnet. Hierauf wurde der Mastdarm und die Blase, bei weiblichen Tieren auch die Vagina und bei den männlichen die Vasa deferentia und die Samenbläschen abgebunden. Die gesamten Eingeweide der Bauchhöhle werden jetzt oberhalb der Ligaturen entfernt. Die obere Körperhälfte wird in Höhe des Nierenhilus mit der Knochenschere durch Transversalschnitt von der unteren getrennt. Muskelzuckungen bei Zerstörung konnten niemals beobachtet werden. Die Bauchaorta und die untere Hohlvene wurden jetzt durch vorsichtiges stumpfes Präparieren aus dem umgebenden Fett und Bindegewebe, bis zur Gabelung in die Iliacalgefäße, befreit.

Nachdem die Tiere in der eben beschriebenen Weise vorbereitet sind, werden sie in den erwärmten Kasten (C) gebracht. Jetzt wird die Wand der Aorta $^1/_2$ cm unterhalb der Niere geöffnet. Die am Ende der Schlauchleitung befindliche Kanüle wird in die Aorta des Tieres in der Weise eingeführt, daß sie bis nahe an die Teilungsstelle in die Iliacalgefäße reicht. Die Kanüle wird dann durch einen schon vorher $^1/_4$ bis $^1/_2$ cm oberhalb der Teilungsstelle unter die Aorta geführten Faden befestigt. Durch eine Klemme wird der obere Schenkel der Kanüle an ein Stativ befestigt. Der Gummischlauch und die Kanüle müssen

luftblasenfrei mit Ringerlösung gefüllt sein. Bei tropfenweisem Ausfließen der Ringerlösung wird die Kanüle nun in die Aorta eingeführt. Die sich bald darauf füllende Vene wird angeschnitten und die anfangs stark blutig gefärbte Flüssigkeit wird durch eine Blechrille, die unter das Präparat geschoben wird, aufgefangen. Die Ringerlösung strömt mit einem Druck von 15 bis 25 cm H_2O in die Aorta. Ist die aus der Vene abfließende Ringerlösung farblos geworden, so wird vorübergehend der Durchströmungsdruck auf 30 bis 40 cm erhöht, um Blutgerinnsel, die häufig in der Vene zurückbleiben, auszuschwemmen. Der Druck wird so geregelt, daß etwa 50 Tropfen in der Minute aus dem Präparat abtropfen, was bei guten Präparaten mit einem Druck von 15 bis 25 cm H_2O zu erreichen ist. Länger als drei Stunden sind die Präparate nicht zu verwenden, da bei der üblichen Ringerlösung, sehr bald ein starkes Oedem auftritt, und damit hört die Durchströmung sehr bald auf. Selbst durch Druckerhöhung läßt sie sich nicht wieder in Gang bringen. Die Tropfen werden mit der Stoppuhr gezählt. Auf diese Weise war gleichmäßiger Durchströmungsdruck, gleichbleibende Temperatur von 37° und maximale Sauerstoffversorgung gewährleistet.

I. Normale Ringerlösung.

In einer ersten Versuchsreihe wurde festgestellt, wie bei den gewählten Bedingungen das Meerschweinchenpräparat sich verhält. Zur Gefäßdurchströmung wurde eine Warmblüter-Ringerlösung verwendet, die folgendermaßen zusammengesetzt war:

NaCl	9,0
KGl	0,42
$CaCl_2$	0,24
$NaHCO_3$	0,2
ad 1000 ccm aqu. dest.	

Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß etwa eine halbe bis dreiviertel Stunde mit einer konstanten Ausflußgeschwindigkeit der Durchströmungsflüssigkeit zu rechnen war, darauf begann ein Absinken der Tropfenzahl und nach drei bis vier Stunden kam in der Regel das Präparat zum Erliegen, indem, sei es durch Oedem, sei es durch zunehmende Gefäßkontraktion, die Ausflußgeschwindigkeit auf 0 sank.

Das Absinken der Tropfenzahl war ziemlich gleichmäßig, sodaß ein erweiternder Einfluß sich entweder in einem Ansteigen oder zumindest in einem Gleichbleiben der Tropfenzahl hätte zeigen müssen.

II. Versuche mit jodhaltiger Ringerlösung.

Nachdem die Versuche der ersten Reihe gezeigt hatten, wie das Gefäßsystem unter den gewählten Bedingungen bei Durchströmung mit gewöhnlicher Ringerlösung anspricht, gingen wir dazu über, den Einfluß von Lösungen zu prüfen, in denen ein Teil des NaCl durch NaJ ersetzt war.

Um die Isotonie und Isoionie dabei nach Möglichkeit zu wahren und doch den Jodgehalt beliebig variieren zu können, wurde bei der Bereitung der Lösungen so vorgegangen, daß eine Stammlösung I hergestellt wurde, in der alles NaCl durch die aequimolekulare (isotonische) Menge NaJ ersetzt war, mit der Zusammensetzung:

NaJ	23,1
KCl	0,42
$CaCl_2$	0,24
$NaHCO_3$	0,2

ad 1000 ccm aqu. dest.

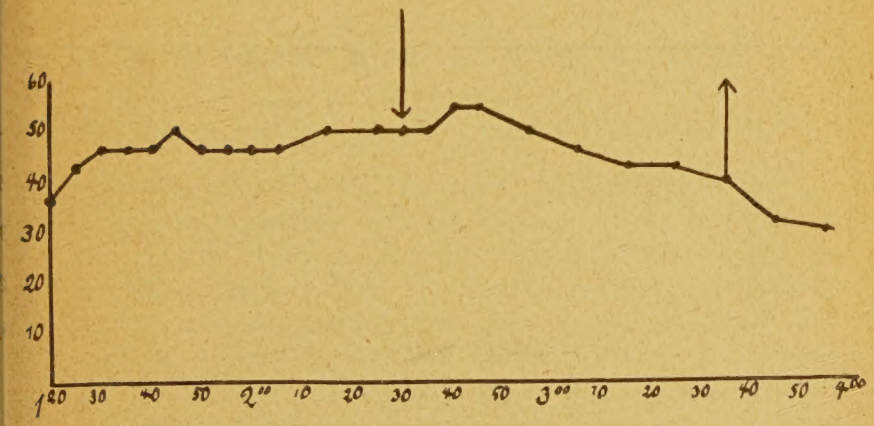
Eine Stammlösung II hatte genau die Zusammensetzung der Ringerlösung, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, den Jodgehalt der Durchströmungsflüssigkeit durch Mischung beliebig zu variieren bis zu einem Maximalgehalt von 1 : 43 NaJ.

Die Jodversuche wurden nun mit Hilfe dieser Lösungen in der Weise durchgeführt, daß beginnend mit einem Jodgehalt von 1 : 5000000 stufenweise in der Konzentration ansteigend alle Lösungen bis 1 : 43 systematisch durchgeprüft wurden. Wir verfuhren im einzelnen dabei folgendermaßen:

Vor Beginn eines jeden Versuches wurde das Meerschweinchenpräparat mit der Ringerlösung solange durchströmt, bis eine gewisse Konstanz in der Durchströmungsflüssigkeit erreicht war. Dann erst wurde auf die Natriumjodidlösung umgeschaltet. Nachdem diese das Präparat ungefähr 25 bis 30 Minuten durchströmt hatte, ein Umstand, der von uns stets besonders beachtet wurde, weil nach Guggenheimer die Jodwirkung eine gewisse Zeit

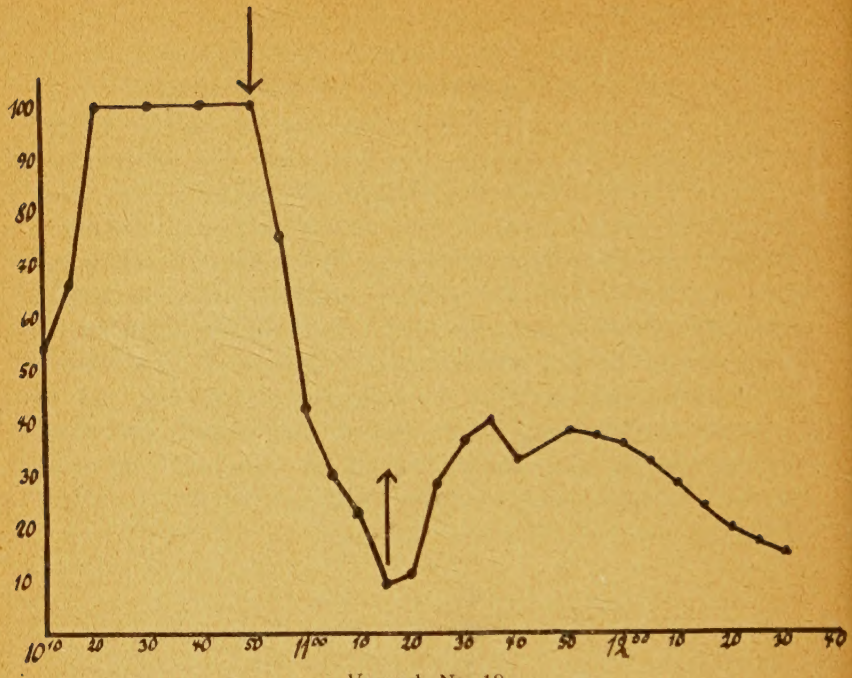
zu ihrer Entfaltung beansprucht, wurde wieder auf Ringerlösung umgeschaltet. An ein und demselben Präparat konnte mit der Versuchslösung höchstens zweimal durchströmt werden.

Das Ergebnis dieser Jodversuche war zu unserer Ueberraschung wesentlich anders, als wir nach den Mitteilungen Guggenheimers glaubten vermuten zu dürfen. Von einer Erweiterung, wie Guggenheimer sie uns zwar schon bei außerordentlich kleinen Jodkonzentrationen an der Katze berichtet hat, haben wir trotz zahlreicher darauf gerichteter Versuche keinen rechten Anhaltspunkt finden können. In rd. 30 Versuchen fanden wir nur dreimal bei Konzentrationen zwischen 1 : 500 bis 1 : 500000 eine flüchtige und dabei so geringfügige Erweiterung, daß es zweifelhaft bleiben muß, ob der Befund nicht noch in die Fehlergrenzung der Messung hineinzurechnen ist. Um eine Vorstellung von dem geringgradigen Ausmaß dieser Erweiterung zu geben, sei Versuch Nr. 6 beigefügt.



Versuch Nr. 6
Tier ♀ Durchströmungsdruck 25 H_2O cm ↓ NaJ 1 : 500000 ↑ Ringerlösung.

Im Gegensatz dazu hatten Versuche mit hohen Jodkonzentrationen vasokonstriktorische Wirkung. Wir fanden bei einem Jodgehalt von 1 : 43, dem höchsten, der sich gerade noch mit der Forderung der Isotonie verträgt, eine ganz ausgesprochene, bei Rückschaltung auf Ringerlösung reversible Verengerung, wie sie der beistehende Versuch Nr. 19 deutlich erkennen läßt.



Versuch Nr. 19

Durchströmungsdruck 25 cm H_2O. Tier ♂ ↓ NaJ 1:43 ↑ Ringerlösung

Gegen die Versuche könnte an sich der Einwand erhoben werden, daß es sich garnicht um eine eigentliche Jod- sondern um eine Chlormangelwirkung handelt, da aber nach noch unveröffentlichen Versuchen Liebes aus dem hiesigen Institut sich diese Verengung unter bestimmten Bedingungen auch beim Frosch, und zwar schon bei wesentlich geringer Jodsättigung der Durchströmungsflüssigkeit hervorrufen läßt, so ist die Annahme einer unmittelbaren Wirkung des Jodions doch wohl die näherliegende, und wenn ihr praktisch therapeutisch vielleicht auch keine Bedeutung zukommt, so ist diese Tatsache doch vom Standpunkt der allgemeinen Pharmakologie der Jodwirkung wichtig.

III. Versuche mit jodhaltiger Ringerlösung bei gleichzeitigem Bariumsatz.

Wie oben schon erwähnt, gelang es Liebe bei seiner am Frosch ausgeführten Untersuchung dann, wenn eine direkte Er-

weiterung der Gefäße durch Jod nicht auslösbar war, im indirekten Versuch mit Adrenalin eine antagonistische Wirkung des Jods gegenüber diesem vasokonstriktorischen Agenz festzustellen. Da wir, wie oben berichtet, eine direkte erweiternde Jodwirkung nicht mit Sicherheit haben finden können, lag daher der Gedanke nahe, auch am Meerschweinchen den indirekten Versuch zu wählen. Zum Schluß haben wir daher noch eine dritte Versuchsreihe angestellt, in der den Lösungen das stark konstriktorisch wirkende Barium zugesetzt wurde, um zu sehen, ob in diesem Falle das Natriumjodid der Gefäßkontraktion Einhalt bietet. Zur Verwendung gelangte eine 2%ige $BaCl_2$-Lösung, die jeweils sowohl der Ringerlösung als auch der Natriumjodidlösung in verschiedenen Mengen zugesetzt wurde. Der Bariumzusatz entsprach den Konzentrationen 1 : 50000, 1 : 100000 und 1 : 200000.

Ein positives Ergebnis hatten diese Versuche nicht. In allen untersuchten Jodkonzentrationen blieb die verengernde Bariumwirkung unbeeinflußt, es gelang also weder direkt noch indirekt unter den gewählten Bedingungen eine erweiternde Jodwirkung sichtbar zu machen.

Auch Versuche am Warmblüterpräparat, die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins durch Jod zu hemmen, blieben erfolglos, allerdings müßten diese Versuche noch weiter vervollständigt werden, um ein sicheres Urteil abgeben zu können.

Ob an anderen Tierarten die Ergebnisse Guggenheimers bestätigt werden können, müssen weitere Versuche lehren.

Zusammenfassung.

Versuche, unter Benutzung des von Kochmann und Catel zur Durchströmung angegebenen Meerschweinchenpräparates, bei einer Temperatur von 37° bei einem Druck von 15 bis 25 cm H_2O und Sauerstoffsättigung der Durchströmungsflüssigkeit, die Wirkung des Jodions auf das Gefäßsystem des Warmblüters zu untersuchen, hatte folgendes Ergebnis:

I. Eine Erweiterung der Gefäße ließ sich im direkten Versuch nicht mit Sicherheit feststellen.

II. Die konstriktorische Wirkung des Bariums und Adrenalins läßt sich durch das Jodion nicht beeinflussen.

III. Hohe Jodkonzentrationen führen zu einer ausgesprochenen reversiblen Verengerung.

Literatur.

1.	H. Guggenheimer u. J. L. Fisher:	Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1927 Bd. 54, S. 114; Bd. 58, S. 196.
2.	H. Freund u. W. König:	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928. Bd. 133, S. 317.
3.	R. Manke:	Ebenda 1930, Bd. 149, S. 56.
4.	G. Ostermann:	Ebenda S. 257.
5.	S. Barkan u. S. Prikk:	Klin. Wochenschr. 1930, S. 1872.
6.	M. Kochmann:	Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1931. Bd. 159, S. 516.
7.	Liebe:	Arbeit in Druck.
8.	M. Kochmann u. Catel:	Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1929 Bd. 23, S. 277.

Für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas, sowie die freundliche Beratung bei der Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. Kochmann, wie auch Herrn Dr. Pohle meinen herzlichen Dank aus.

Lebenslauf.

Ich, Heinz Orth, bin am 28. August 1908 als Sohn des Oberpostsekretärs Georg Orth und seiner Frau Ida geb. Bork in Könnern geboren. Ich besuchte drei Jahre die Bürgerschule daselbst, dann das Gymnasium in Hersfeld (Hessen) und erhielt Ostern 1928 das Zeugnis der Reife. Darauf studierte ich an den Universitäten Königsberg und Halle Zahnheilkunde, bestand in Königsberg Ostern 1930 die zahnärztliche Vorprüfung und im Herbst 1931 in Halle das zahnärztliche Staatsexamen.